Carvasept

Seine Verwendungsmöglichkeit als Antiseptikum

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde einer hohen medizinischen Fakultät der Universität Rostock

Vorgelegt von

RALF RICHTER

1933

Carvasept

Seine Verwendungsmöglichkeit als Antiseptikum

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde einer hohen medizinischen Fakultät der Universität Rostock

Vorgelegt von

RALF RICHTER

Druckerei Richard Schurig, Dresden A 46

Gewidmet meinem verstorbenen Vater

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Referent: Prof. Dr. Schwarz

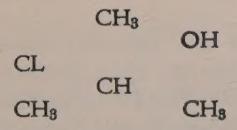
Infolge der erhöhten Nachfrage nach Trinitrotoluol während des Weltkrieges sah man sich nach neuen Gewinnungsmöglichkeiten des Toluols um, das bis dahin lediglich von Teerdestillationen und Kokereien geliefert worden war.

In Amerika fand man das Cymol, den Hauptbestandteil des Hemlocktannenöls als neues Ausgangsprodukt des Toluols. Cymol – und damit auch Toluol – wurde auch bei der Fabrikation von Sulfitcellulose gewonnen.

Von Cymol leiten sich zwei Phenole ab, nämlich das Thymol und das ihm isomere Carvacrol. Ähnlich wie beim Thymol versprach man sich durch Einführung von Chlor in den Kern eine Erhöhung der Desinfektionskraft. Die Einführung von Halogenen in das Thymol ist schon von anderer Seite in Angriff genommen worden, so auf Anregung von Laubenheimer durch Dr. Gödrich von der Gesellschaft für technische Physik und Chemie in München, der ein Chlorthymol, Präparat „Lavosan", hergestellt hat, von dem Laubenheimer berichtet, daß es in einer Verdünnung von 1:40000 die Entwicklung von Staphylococcus aureus in Brühe noch hemmt. Typhusbazillen wurden in einer Verdünnung von 1:70000 gehemmt.

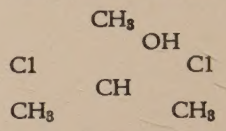
Das gleiche Laboratorium hat noch ein Chlorthymol unter dem Namen „Lavasteril" in den Handel gebracht, dessen Phenolkoeffizient gegenüber Staphylococcen nach Versuchen von Kuhn nur 1 beträgt (Phenolkoeffizient s. S. 4 unten).

Die Chlorierung des Carvacrol zu dem Monochlorcarvacrol geschah nach folgender Formel:



Dieses ist ein schön kristallisierender Stoff vom Schmelzpunkt 42/43°, der sich durch einen angenehmen thymolartigen Geruch

auszeichnet. Durch Einführen von zwei Molekülen Chlor erhält man das Dichlorcarvacrol von der Formel:



das ähnliche Eigenschaften wie Monochlorcarvacrol besitzt. Das Carvasept, das obenerwähnte Monochlorcarvacrol, ist eine kristallisierte feste Substanz. Die Löslichkeit in Wasser ist gering, etwa 1:5000 bis 1:6000. Die Wasserlöslichkeit des Chlorcarvacrols läßt sich durch Zugabe geeigneter Lösesalze und Netzmittel wesentlich erhöhen. In absol. Alkohol und in verdünntem Alkohol löst es sich dagegen leicht, ebenso in Ölen und in Glyzerin.

Die baktericiden Eigenschaften sind in den letzten Jahren von Kuhn im hygienischen Institut der Universität Gießen untersucht worden. Die bisherigen Untersuchungsresultate sind in den Arbeiten von Kuhn: „Über Carvasept, ein neues starkes Desinfektionsmittel aus der Thymolgruppe" (Med. Klin. 1930, Nr. 28) und von Philipp und Kuhn: „Über die Gewinnung von neuen Desinfektionsmittteln aus Thymol und Carvacrol" (Arch. f. Hyg. 1930, Bd. 105, Nr. 1.) niedergelegt. In diesen Publikationen ist auch auf die pharmakologischen Untersuchungen des Carvasept Bezug genommen, welche Kochmann im pharmakologischen Institut der Universität Halle ausgeführt hat. Danach ist das Präparat bei äußerer Anwendung als ungiftig zu bezeichnen.

Es wurden chlorierte Thymol- und Carvacrolpräparate geprüft, wobei recht hochwertige Verbindungen gefunden wurden. So hatte z. B. das Chlorcarvacrol (Präp. Heyden 1004) einen Phenolkoeffizienten 130 (607) und bei Verdünnung mit Brühe 70 (10); eine 10 %ige Chlorcarvacrol-Seifenlösung (Präp. Heyden 1006) PK*) = 170 (13) PKB = 160 (9); eine 5 %ige Lösung von Chlorcarvacrol in carvacroxacetsaurem Natron PK = 180 (104), PKB = 190 (155). Von diesen Präparaten wurden noch zahlreiche Variationen hergestellt, die teilweise ebenfalls recht hohe PK aufweisen, z. B. eine 5 %ige

*) Die erste Zahl gibt den Phenolkoeffizienten für Staphylococcen, die eingeklammerte für Colibazillen an. Phenolkoeffizient=PK. PKB=Phenolkoeffizient bei Verdünnung in Brühe. Der Phenolkoeffizient wurde nach der Methode von Rideal und Walker festgestellt, wobei jedoch anstelle von Typhusbazillen Staphylococcen und Colibazillen als Testobjekte verwendet wurden. Die erhaltenen Zahlen wurden stets auf die Substanz der betreffenden Verbindungen bezogen

Chlorcarvacrollösung in carvacroxacetsaurem Natron mit einem Benetzungsmittel (Präp. Heyden 1007 d) PK = 306 (210), PKB = 290 (43). Außerdem wurde das Verhalten einiger Zubereitungen, die vielleicht für chemisch-therapeutische Zwecke und innere Spülungen in Frage kommen könnten, geprüft bei Verdünnungen mit Rinderserum, Aszites-Flüssigkeit und Urin. Es zeigte sich, um nur ein Beispiel zu nennen, daß Präp. Heyden 1007 d gegenüber Staphylococcen in Wasser den PK 306, in Brühe 290, in Aszites 25, in Rinderserum 8, in Urin Ph 6,8 (220), gegenüber Coli in Wasser 210, in Brühe 43, in Aszites 11, in Rinderserum 10, in Urin Ph 6,8 (20) hat. Ähnlich lagen die Verhältnisse bei den übrigen geprüften Präparaten. Dichlorcarvacrol (Präp. 1029) und die daraus hergestellten Präparate wiesen teilweise ebenfalls recht hohe PK auf, so z. B. das Dichlorcarvacrol selbst einen PK = 320 (5), PKB = 350 (4).

Weitere Versuche sollten die erforderliche Einwirkungszeit gewisser Konzentrationen der Chlorcarvacrolpräparate zeigen. Präp. Heyden 1004 (Chlorcarvacrol) tötete in aqu. dest. Staphylococcen in einer Konzentration 1:15000 in 2,5 Min. ab, bei Verdünnung in Brühe 1:8000 in der gleichen Zeit; Präp. 1007 d (5%ige Chlorcarvacrollösung) in beiden Fällen sogar in einer Verdünnung 1:30000 bereits in 2,5 Min. Bei Colibazillen lagen die Werte etwas niedriger. In dem ersten Beispiel Präp. 1007 d waren erforderlich: in aqu. dest. 1:8000 2,5 Min., in Brühe 1:1000 7,5 Min.; im zweiten Fall Präp. 1007d in aqu. dest. 1:20000 2,5 Min., in Brühe 1:4000 2,5 Min.

Bei den Dichlorcarvacrolpräparaten waren die Resultate gegenüber Staphylococcen sogar teilweise noch erheblich günstiger, jedoch nicht gegenüber Colibazillen.

Hoder untersuchte die Wirkung des Carvasept und des Dichlorcarvacrols gegenüber der Spirochaeta pallida. Es zeigte sich, daß Carvasept in einer Verdünnung 1:5000 die Spirochaeta pallida bereits nach 2 Min., Dichlorcarvacrol in einer Verdünnung 1:4000 ebenfalls nach 2 Min. abtötete.

Die am Kaninchen vorgenommene Toxizitätsprüfung des Chlorcarvacrols, die von Kochmann ausgeführt wurde, hatte folgendes Ergebnis:

Eine gesättigte wäßrige Lösung, die in einer Menge von 4 ccm Katzen und Kaninchen in den Augenbindehautsack instilliert wurde, brachte nach 150 Min. keine Verändernng oder Schädigung der Cornea hervor, ebenso nicht der Conjunctiva. Bei Fröschen betrug

die tödliche Dosis bei Verwendung einer öligen Lösung 40 mg/100 g Frosch, bei Mäusen 20–30 mg/20 g Maus. 1500–2000 g schwere Kaninchen vertrugen per os Gaben von 1 g ohne Erscheinungen. Bei meinen eigenen Versuchen injicierte ich intramuskulär jedesmal 3 ccm der verschiedensten Carvaseptpräparate – oft doppelseitig – in die Oberschenkelmuskulatur (in Präp. 1183 ist das Carvasept sogar 10%!) an 500–600 g schweren Meerschweinchen; die Tiere zeigten im äußeren Befinden keine Erscheinungen; es ist zu bedenken, daß die Menge von 2 und 3 ccm auf einen 140 Pfd. schweren Menschen umgerechnet einer Injektionsmenge von ca. 840 ccm entsprechen würde.

Vergleichende Versuche mit Thymol und Phenol ergaben, daß das Chlorcarvacrol etwa ½ so giftig ist wie Thymol, ¼ so giftig wie Phenol ist.

Carvasept kann also überall da angewendet werden, wo bisher einerseits Carbolsäure, andrerseits Thymol oder, wie wir noch sehen werden, Vuzin verwendet wurde, das noch vergleichsweise angeführt sei.

Vuzin ist ein von Morgenroth besonders empfohlenes Mittel, das gemeinsam mit Optochin und Eukupin untersucht wurde. Die Methodik war: Gewebsinfiltration nach Art der Lokalanästhesie. Es zeigte sich, daß das Vuzin, das in den Konzentrationen 1:100 bis 1:20000 geprüft wurde, bis zu einer Konzentration von 1:10000 sehr deutliche Gewebsveränderungen setzte. Bei den stärkeren Konzentrationen bis etwa 1:1000, gelegentlich auch bis 1:5000, entstanden massive Nekrosen ganzer Muskelabschnitte, auch bei Vuzin 1:10000 fehlten die Nekrosen der Muskelfasern und Bündel keineswegs. Dazu gesellten sich fibrinöse und hämorrhagische Exsudationen und erhebliche Ödeme, sowie eine überraschend starke Rundzelleninfiltration und eine diffuse Bindegewebsreaktion. Auch beim Menschen setzten Vuzinlösungen 1:500 bis 1:1000 im Muskel- und Fettgewebe Nekrosen und lösten eine gewaltige leukocytäre Infiltration aus. Bei den Konzentrationen 1:2500 und 1:5000 war diese Veränderung wesentlich geringer, aber deutlich. Trotz dieser an sich gegen eine interne Anwendung sprechenden Tatsachen wurde Vuzin besonders im Kriege öfters angewendet, so vor allem auf dem Gebiete der Tiefenantisepsis. In der Absceßbehandlung konnten befriedigende Erfolge erzielt werden, während fortschreitende Phlegmonen nicht beeinflußt wurden. Die bakterielle Allgemeininfektion ist durch Vuzin nicht zu beeinflussen, da Gefahr der Hämolyse und Schädigung der Venenwand besteht.

Ostrowski gab eine neue, sehr beachtenswerte Anregung für die Verwendbarkeit der Antiseptika in dem Fall des Vuzins; er berichtet über auffallend gute Erfahrung, wenn er das Operationsgebiet prophylaktisch vor dem Eingriff systematisch mit Vuzinlösung 1:1000 (!) infiltrierte. Mehrere Tage vor einer beabsichtigten Nachamputation führte er eine sorgfältige Querschnittsinfiltration mit Vuzinlösung aus, wiederholte dies, wenn eine deutliche Reaktion (Fieber, lokale Entzündungserscheinungen) eingetreten war, und unternahm den Eingriff selbst erst dann, wenn alle entzündlichen Erscheinungen abgeklungen waren. Er erzielte so in den meisten Fällen bei fieberlosem, postoperativem Verlaufe eine prima intentio oder die Störungen der Wundheilung hielten sich doch in ganz mäßigen Grenzen. Man muß in diesen Fällen die Wirkung des Vuzins wohl darin suchen, daß die in den Gewebslücken und Lymphspalten lagernden Bakteriendepots, die die Träger der ruhenden Infektion sind, getroffen und in ihrer Virulenz gehemmt wurden. Ostrowski hat das Verfahren bei einer großen Anzahl von Stumpfkorrekturen durchgeführt mit dem Erfolge, daß die sonst so gefürchtete Spätinfektion ausblieb.

Wenn man nun bedenkt, daß, wie sich bei den Untersuchungen des Vuzins hinsichtlich seines Einflusses auf das Gewebe herausstellte, Vuzin sogar noch in einer Konzentration von 1:10000 sehr deutliche Gewebsveränderungen setzte, muß man zu dem Schlusse kommen, daß, wenn Carvasept tatsächlich von so geringer Reizwirkung ist – dies sollen meine Untersuchungen ja noch ergeben – hier ein neues Anwendungsgebiet des Carvasept liegen würde. Die so geringe Resorption läßt ferner erwarten, daß die Wirkung des Antiseptikums im Gewebe eine zeitlich länger ausgedehnte als bei Vuzin ist, daß Carvasept also auch im Gewebe baktericid hochwirksam ist.

Die also bisher festgestellten Vorzüge des Carvasept bestehen:

1. in seiner hohen Desinfektionskraft, sowohl in wäßrigen Lösungen als auch in organischen Medien.
2. in seiner geringeren Giftigkeit als Carbolsäure, Thymol, Vuzin.
3. in seiner geringen Löslichkeit in Wasser und infolgedessen langsameren Resorption und guten Verträglichkeit.

Die bisherigen Anwendungsgebiete des Carvasept sind:

A) z. B. Mundhöhlendesinfektion.

B) Prophylaxe und Therapie von Hautkrankheiten, Prophylaxe von Geschlechtskrankheiten.
C) Bekämpfung von Furunkulose, Ekzem, Erisypel etc.
D) Konservierung von Leimen, Serum, Vaccinen etc.

Meine eigentliche Aufgabe war es, festzustellen, ob und inwieweit sich die verschiedenen Carvaseptpräparate für intramuskuläre Injektionen eignen, ferner wollte ich feststellen, ob, wenn sich eine intramuskuläre Anwendung ohne Schädigung des Gewebes durchführen ließ, damit auch ein neues Anwendungsgebiet des Carvasept, nämlich das der Tiefenantisepsis, gefunden wäre. Ich beschreibe zunächst die Art der Durchführung meiner Versuche. Ich injicierte nach der Methodik der Lokalanästhesie in die Oberschenkelmuskulatur und in den Rücken von Meerschweinchen je 3 ccm der verschiedenen Präparate.

Zur Anwendung kamen die folgenden Präparate:

Heyden 1183 Carvasept 10 %ig in Olivenöl
„ 1183a „ 1 %ig „ „
„ 1105h „ 1 %ig „ 40 % Alkohol
„ 1105i „ 5 %ig „ 50 % „

Präparat Heyden Carvasept in Substanz, in aqu. dest. gelöst 1:5000 bis 1:6000. Präparat 1105h und 1105i, die sogenannten Stammlösungen, benutzte ich zur Herstellung verschiedener verdünnter Konzentrationen.

Ich excidierte die Teile der Muskulatur, in die ich injiciert hatte, nach verschiedenen Zeiten; z. T. habe ich auch das Gewebe zugleich mit Eiter inficiert, Carvasept injiciert und dann unter Wahrung größtmöglicher Asepsis excidiert. Die excidierte inficierte Muskulatur wurde z. T. auf etwa noch vorhandene Keime hin bakteriologisch untersucht. Alle Präparate sind Hämatoxilin-Eosin-Färbungen.

Da die Lösungsmittel der oben angeführten Präparate Öl und Alkohol sind, injicierte ich als Kontrollversuche steriles Olivenöl und Alkohol in der den injicierten Präparaten etwa entsprechenden Konzentration.

a) Wirkung des Olivenöls:

Injiciert wurden 3 ccm steriles Olivenöl. Um jede Fehlerquelle möglichst auszuschalten, machte ich zugleich mit jedem der angeführten Versuche noch außerdem 3 Kontrollversuche. Die mikroskopischen Präparate ergaben, daß Olivenöl keine schädigenden Veränderungen in der Muskulatur bewirkt.

Es sei von Anfang an nochmals betont, daß die injicierte Menge der Präparate bei allen Versuchen 3 ccm betrug.

Das mikroskopische Bild des Präparates bei Injektion von Olivenöl nach einer Einwirkungszeit von 6–7 Stunden ist folgendes:

Präp. O.

Die Anzahl der Leukocyten ist wohl etwas vermehrt, was aber auf die Injektion (Einführung der Nadel) zurückzuführen sein mag. Sonst ist das Präparat o. B.

Nach einer Einwirkungszeit des Öles von 54 Stunden ist das Bild folgendermaßen:

Präp. T.

An den Randstellen in der Nähe von Gefäßen scheint die Zahl der Leukocyten vermehrt zu sein, was aber ebenfalls auf mechanische Verletzungen zurückzuführen sein mag. Davon ist nicht die reine Muskulatur, sondern das Bindegewebe betroffen. Sonst o. B.

Es ergibt sich also aus diesen Versuchen ganz klar, daß Olivenöl nicht gewebsschädigend ist, daß also bei allen Präparaten, die in Öl gelöst sind und Gewebsschädigungen verursachen sollten, der schädigende Faktor das Antiseptikum, nicht das Lösungsmittel ist.

b) Kontrollversuche mit Alkohol:

Auch bei diesen Versuchen führte ich zwecks Ausschaltung von Fehlern analog jedem beschriebenen Versuch 3 Kontrollversuche durch.

Präp. P.

6 bis 7stündige Einwirkungszeit von 40 %igem Alkohol:

Auffällig ist im Querschnitt, daß die einzelnen Muskelbündel isoliert liegen; ob dies von der Injektion herrührt, ist zumindest fraglich, denn es gibt auch Stellen, wo sie kompakt daliegen.

Bei der Betrachtung der einzelnen Muskelbündel sieht man nichts wesentlich von der Norm abweichendes. Man muß ja auch mit mechanischen Schädigungen rechnen (z. B. Excision, Mikrotom). An verschiedenen Stellen ist die Grenze der einzelnen Muskelbündel nur durch die Lage der Kerne nachweisbar, deren Anzahl der normalen Zahl entsprechen mag. Einzelne Bündel sind kernlos, was aber nicht unbedingt als eine Nekrose anzusehen sein muß, denn es könnte auch am Schnitt liegen. Zerreißungen finden sich auch hier, doch gilt dasselbe wie oben. Die äußerste Randzone ist etwas deutlich sichtbar (Sarkolemm?) und zuweilen zusammengezogen.

Der Alkohol wirkt vielleicht infolge des größeren Wassergehaltes des Bindegewebes auf dieses mehr als auf die Muskulatur. Soviel über die Muskulatur. An einer stark bindegewebigen Stelle des Präparates, die allerdings auch stärkeren mechanischen Einwirkungen ausgesetzt gewesen sein mag, findet sich immer und vor allem außerhalb der Blutbahnen eine erhöhte Anzahl von Leukocyten, im Bindegewebe noch dazu eine reichliche Anzahl von Plasmazellen. Dazwischen versprengt finden sich Teile von Muskulatur. Von einer Nekrose – vielleicht aber von einer Nekrobiose – möchte ich noch nicht sprechen. Die Anzahl der Leukocyten gibt freilich zu denken Anlaß.

Präp. U.

55stündige Einwirkungszeit von 40% Alkohol:

Der Überblick über dieses Präparat bietet das Bild einer Nekrose bzw. Nekrobiose. Nur an einigen wenigen Stellen läßt sich Querstreifung und normaler Kernbefund feststellen. Allerdings finden sich überall starke Verziehungen bzw. Zerreißungen; an diesen Stellen ist eine Trennung zwischen isotroper und anisotroper Substanz nicht sofort nachweisbar. Die einzelnen Fibrillen bieten oft ein welliges und verfilztes Bild, wie man es bei Bindegewebsfibrillen findet. Fast an allen Stellen, an denen die Muskulatur ein noch einigermaßen normales Bild aufweist, finden sich in der Zwischensubstanz reiche Mengen von Plasmazellen und Leukocyten bzw. von ihren Rudimenten und ihren Zerfallsprodukten. An einer Stelle des Präparates befindet sich, umgeben von mehr oder weniger gut erhaltener Muskulatur und etwas Bindegewebe eine Blutung, deren Ursache mechanischer Art sein könnte. Auch hier finden sich viele Leukocyten, deren Kerne aber einen sehr zerfallenen Eindruck machen, was wohl nicht auf eine übermäßig starke Lappung zurückzuführen ist. Es könnte sich freilich auch um aufgenommene Fremdkörper handeln, was ich aber für unwahrscheinlich halte. Das deutlichste Bild einer Nekrose findet sich an einer ausgedehnten Stelle des Präparates, die einerseits von parallel angeordneten Fettzellen, andrerseits von quergestreifter Muskulatur eingefaßt ist. Eine Querstreifung ist so gut wie nicht mehr sichtbar. Auffallend ist an dieser von der Nekrose getroffenen Stelle das Vorhandensein einer nicht geringen Anzahl von Riesenzellen, die wohlausgebildet sind und die sich je nach ihrer Dichte mehr oder weniger intensiv gefärbt haben. Zwischen den Riesenzellen finden sich neben den Leuko-

cyten und Plasmazellen, die sehr reichlich vorhanden sind und in ihren Einzelheiten genau dasselbe Bild wie im ganzen Präparate bieten, Spuren von Bindegewebe und Reststücke von Muskelfasern.

Präp. 6, 2stündige Einwirkungszeit von 2%igem Alkohol: o. B.
„ 13, 13 „ „ „ 2% „ „ o. B.
„ 19, 48 „ „ „ 2% „ „ o. B.

Zusammenfassend läßt sich also sagen: Alkohol in einer Konzentration von 40% bewirkt eine Gewebsschädigung. Bei allen Carvaseptpräparaten, die in 40% Alkohol gelöst sind bzw. in denen die Konzentration noch stärker ist und die gewebsschädigend sind, bleibt es zunächst noch zu entscheiden, ob der gewebsschädigende Faktor nur der Alkohol ist, oder ob das Antiseptikum außerdem noch gewebsschädigend ist. Alkohol 2%ig ist einflußlos auf das Gewebe; jedenfalls können Carvaseptpräparate, in denen das Antiseptikum in Alkohol von dieser Konzentration bzw. noch geringerer Konzentration gelöst ist, für unsere Zwecke angewendet werden, wenn nicht das Antiseptikum selbst schädigend wirkt.

Es folgen die Versuche mit dem Präparat 1183. Carvasept war hier 10%ig und in Öl gelöst. Die entsprechenden Kontrollversuche s. S. 8. Auch diese Versuche führte ich dreimal durch, um Gewähr für die Genauigkeit eines jeden Versuches zu haben.

Präp. B.

3stündige Einwirkungszeit des Präparates 1183. Im mikroskopischen Bilde ist nichts auffällig bis auf einige Zerreißungen, die die man aber mit Bestimmtheit auf technische Gründe zurückführen kann.

Präp. E 6-
„ J 15-
„ C 21-
„ G 45-
„ L 55-
} stündige Einwirkungszeit von Präp. 1183.

Eine Veränderung der Muskelfasern im Einzelnen bzw. ihrer Kerne (Zerfall oder Verminderung der Kerne) konnte ich nicht beobachten. Dies betrifft die Präparate B, E, C, J, G und gilt im großen und ganzen auch für L, nur findet sich da an einer Stelle die Muskulatur durchbrochen und daselbst eine starke Ansammlung von Plasmazellen, einigen Leukocyten und Lymphocyten, die von

diesem Herd aus zwischen die einzelnen Muskelfasern zu dringen bemüht sind. Keine Nekrosen!

Zusammenfassend läßt sich also über Präparat 1183 sagen, daß es für Injektionen in die Muskulatur geeignet ist. Die Vermehrung der Leukocyten und Lymphocyten wäre für eine Tiefenantisepsis ja nur günstig zu bewerten im Hinblick auf die Phagocytose. Es folgen die Versuche mit Präparat 1183a, Carvasept 1%ig, ebenfalls in Olivenöl. Ich habe hier ebenfalls zugleich mit jedem Versuch 3 Kontrollversuche gemacht.

Präp. Y 4-} Präp. Z 25-} stündige Einwirkungszeit { das histologische Bild ist das gleiche wie bei B, E, J, C, G. Keine Nekrosen!

Präparat 1183a ist also genau wie Präparat 1183 für eine Tiefenantisepsis verwendbar. Es war dies ja zu erwarten, wenn man bedenkt, daß die Versuche mit Präparat 1183 (Carvasept 10% auch in Öl gelöst) für eine Anwendung des Präparates sprachen.

Ich komme jetzt zu den desgleichen mit 3 Kontrollversuchen verbundenen Versuchen mit Carvasept in 40%iger alkoholischer Lösung. Die Kontrollversuche mit 40%igem Alkohol ließen schon jetzt sagen, daß alle Carvaseptpräparate, die in 40%igem Alkohol und noch stärkerem gelöst sind, für unsere Zwecke ungeeignet sind, da bereits das Lösungsmittel schädigend ist. Die Gewebsschädigungen, die bei Applikation der folgenden Präparate eintreten werden, sind – das ergibt sich ja aus den Versuchen mit Carvasept 10%ig in öliger Lösung – nicht auf das Antiseptikum, sondern auf den Alkohol zurückzuführen. Wenn also auch für eine intramuskuläre Injektion diese Präparate 1105h und 1105i nicht geeignet sein werden, so sind diese Präparate aber als Stammlösungen denkbar, von denen ausgehend man sich geringere unschädlichere, noch hochwirksame Konzentrationen herstellen kann.

Es folgen die Versuche mit Präparat 1105h und 1105i. Bei Anwendung beider Präparate, ich nehme dies immer vorweg, entstanden Nekrosen; diese sind bedingt durch den Alkohol, wie ich oben schon ausführte, und zwar bei beiden Präparaten.

Ich ließ Präparat 1105h 3 Stunden (= Präp. A), 6 Stunden (= Präp. F), 15 Stunden (= Präp. K), 21 Stunden (= Präp. D), 45 Stunden (= Präp. H), 150 Stunden (= Präp. M) einwirken. Infolge der noch zu geringen Einwirkungszeit sind anfänglich im mikroskopischen Bild keine Veränderungen wahrnehmbar, weder Keimzerfalls-

erscheinungen noch sonstige Zerfallserscheinungen. Man kann noch nicht von einer Nekrose sprechen, wie dies aber bei Präp. K der Fall ist. Dort zeigen sich, so auch bei D, H, M, deutliche Zerfallserscheinungen, wie kernlose Muskelfasern, z. T. totale Nekrosen. Das histologische Bild deckt sich im übrigen mit dem, was ich unter P und U beschrieb.

Dann ließ ich Präp. 1105i 54 Stunden einwirken (= Präp. N). Das Ergebnis waren kernlose Muskelfasern, Nekrosen. Im übrigen gleicht das histologische Bild dem oben beschriebenen. Carvasept in einer Verdünnung 1:100, wobei ich auch hier wieder jedesmal 3 Kontrollversuche durchführte, ließ ich 1 Stunde (= Präp. 1), 6 Stunden (= Präp. Q) und 54 Stunden (= Präp. V) einwirken. Carvasept ist hierbei aus einer alkoholischen Stammlösung hergestellt gewesen. Das histologische Bild war o. B., Carvasept 1:100 ist also verwendbar, zumal die bakteriologischen Untersuchungen ergaben, daß Carvasept in dieser Konzentration noch hochwirksam ist. Das Lösungsmittel (der Alkohol) war bereits hier in einer unschädlichen Konzentration.

Es folgen die Versuche mit Carvasept 1:500, ebenfalls aus einer alkoholischen Stammlösung hergestellt und ebenfalls zwecks Kontrolle 3 mal durchgeführt.

Präp. 2, Carvasept 1:500 wirkte 2 Std. ein; histol. Präp. o. B.
„ 11, „ 1:500 „ 12 „ „ „ „ o. B.

Es ist also auch diese hochwirksame Konzentration von 1:500 für unsere Zwecke verwendbar.

Es folgen die Versuche mit Carvasept 1:1000, ebenfalls aus einer Stammlösung hergestellt und 3 mal durchgeführt. Es zeigte sich, daß Carvasept in dieser Konzentration, in der es ja auch noch sehr baktericid ist, für unsere Zwecke sehr gut geeignet ist.

Präp. 3, Einwirkzeit 2 Std., Carvasept 1:1000 histol. Präp. o. B.
„ R, „ 6 „ „ 1:1000 „ „ o. B.
„ 8, „ 12 „ „ 1:1000 „ „ o. B.
„ 16, „ 48 „ „ 1:1000 „ „ o. B.
„ 10, „ 54 „ „ 1:1000 „ „ o. B.

Es folgen die Versuche mit Carvasept 1:5000, auch aus einer Stammlösung hergestellt und 3 mal durchgeführt. Diese Konzentration ist desgleichen recht gut verwendbar.

Präp. A, Einwirkzeit von Carvasept 1:5000 12 Std., histol. Präp. o. B.

Es folgen die Versuche mit Carvasept 1:10000, ebenfalls aus der Stammlösung hergestellt und 3 mal durchgeführt.

Präp. 4, Carvasept 1:10000 wirkte 2 Std. ein; histol. Präp. o. B.
„ S, „ 1:10000 „ 6 „ „ „ „ o. B.
„ 10, „ 1:10000 „ 12 „ „ „ „ o. B.
„ X, „ 1:10000 „ 54 „ „ „ „ o. B.

Carvasept 1:10000 ist also ebenfalls geeignet, denn Carvasept 1:15000 tötet ja Staphylococcen noch in 2,5 Min. ab. Da die Resorption des Carvasept eine sehr geringe ist – es ist in Wasser ja nur in dem Verhältnis 1:5000 bis 1:6000 löslich – kann es lange Zeit an der injicierten Stelle einwirken. Es ist also Carvasept 1:10000 noch hoch baktericid. Seine Anwendungsmöglichkeit und seine Wirksamkeit sind also ebenfalls wie Carvasept 1:100, 1:500, 1:1000, 1:5000 gesichert. Schließlich komme ich zu den Versuchen mit Carvasept in Substanz, gelöst in aqu. dest. und ebenfalls 3 mal durchgeführt. Es handelte sich also um eine Konzentration von 1:5000 bis 1:6000.

Präp. 5, Einwirkzeit des Carvasept in Substanz 2 Std., histol. Präp. o. B.
„ 12, „ „ „ „ „ 12 „ „ „ o. B.
„ 18, „ „ „ „ „ 24 „ „ „ o. B.

Bei diesen Versuchen konnte der gewebsschädigende Faktor weder das Antiseptikum noch das Lösungsmittel sein; wir sahen ja, daß Carvasept bereits in einer Konzentration 1:100 gewebsfreundlich ist, ja sogar in einer Konzentration von 10%!

Ferner ist noch zu bedenken, daß durch Zugabe schon erwähnter Benetzungsmittel die Konzentration noch erhöht werden kann; dabei soll der Phenolkoeffizient noch größer werden als bei wäßriger Lösung.

Nunmehr steht fest, daß Carvasept für unsre Zwecke sehr wohl verwendbar ist bis auf die Präparate, die ein starkes alkoholisches Lösungsmittel haben. In diesem Rahmen machte ich noch folgende Versuche:

Ich inficierte die Muskulatur mit septischem Material (Eiter) und injicierte z. T. gleich danach, z. T. in verschiedenen Zeitabständen Carvasept in den als brauchbar gefundenen Konzentrationen. Die dann unter Wahrung größtmöglichster Asepsis excidierte Muskulatur wurde bakteriologisch auf noch vorhandene Keime hin untersucht. Es zeigte sich, daß die excidierte Muskulatur z. T. völlig keimfrei

war. Ich fertigte noch mikroskopische Präparate davon an, und das Gewebe erwies sich als fast ohne Befund, wenn man von den durch die Infektion gesetzten Erscheinungen der Entzündung absehen will, deren Grad mir gemildert schien.

Präp. 21 Carvasept sofort, Präp. 26 nach 6, Präp. 34 nach 18, Präp. 36a nach 56 Stunden injiciert.

Um noch festzustellen, ob Carvasept auch praktisch mit Erfolg verwendbar ist, machte ich folgende Versuche:

Ich inficierte Meerschweinchen und Kaninchen mit einer Aufschwemmung von Staphylococcen und injicierte bei liegengelassener Nadel 3 bis 4 ccm Carvasept 10%ig = Präp. 1183. Einige Tiere inficierte ich, ohne dann Carvasept zu injicieren. Damit wollte ich feststellen, ob es möglich ist, mit Carvasept eine durch Staphylococcen gesetzte Infektion zu beeinflussen bzw. in ihrem Verlaufe zu mildern. Die Ergebnisse befriedigten; die nur inficierten Meerschweinchen gingen zum großen Teil an einer infolge der Staphylococceninfektion entstandenen Phlegmone zugrunde, während es bei den Meerschweinchen, die ich mit Carvasept behandelt hatte, zu einer mehr umschriebenen Einschmelzung kam. Bessere Resultate ergaben die Versuche an Kaninchen. Die nur inficierten Kaninchen reagierten an der Stelle der Infektion mit einem etwa hühnereigroßen Absceß, während es dort, wo ich zugleich auch Carvasept injiciert hatte, nur zu ganz leichten Schwellungen kam, die alsbald ohne noch besondere Erscheinungen gemacht zu haben, wieder abklangen.

Ich komme also zu dem Ergebnis, daß das Antiseptikum Carvasept in den von mir angegebenen Konzentrationen therapeutisch sehr gut brauchbar ist, so z. B. für die Wundbehandlung, für Injektionen in Granulome, für Spülungen von Körperhöhlungen, für die Tiefenantisepsis etc.

Zum Schluß sei mir gestattet, an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Schwarz für die Überlassung des Themas und für seine mir gegebenen Ratschläge meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur

Laubenheimer: Bericht der Gesellschaft für techn. Physik und Chemie in München.

Med. Klin. 1930, Nr. 28, Kuhn „Über Carvasept, bakteriologische Eigenschaften"

Arch. f. Hyg. 1930, Bd. 105, Nr. 1, Phillipp und Kuhn „Über die Gewinnung von neuen Desinfektions-Mitteln aus Thymol und Carvacrol".

Hoder: „Wirkung des Dichlorcarvacrols auf die spirochaeta pallida", Med. Wochenschrift.

Morgenroth: Chir. Jahrb. 1920 „Über Vuzin, Eukupin und Optochin".

Ostrowski: Chir. Jahrb. 1920 „Vuzin und seine Anwendung".

Lebenslauf

Geboren wurde ich am 19. Dezember 1908 in Dresden. Im März 1929 bestand ich am König-Georg-Gymnasium in Dresden das Abitur. Darauf widmete ich mich dem Studium der Zahnheilkunde. Das SS. 1929 studierte ich in Graz. Seit dem WS. 1929/30 studiere ich in Rostock, woselbst ich im März 1931 die zahnärztliche Vorprüfung bestand. Im März 1933 habe ich mich vor dem Rostocker Prüfungsausschuß zum zahnärztlichen Staatsexamen gemeldet.

Rostock, den 23. Mai 1933.

Ralf Richter